

ARTIGO ORIGINAL

Antibioticoterapia empírica da infecção primária da corrente sanguínea em hospital universitário

Cíntia Faíçal Parenti,¹ Paulo Henrique Orlandi Mourão, José Carlos Matos,¹ Roberta Maia de Castro Romanelli,¹ Wanessa Trindade Clemente.¹¹Universidade Federal de Minas Gerais / Hospital clínicas, Minas Gerais, MG, Brazil.

Recebido em: 29/10/2013

Aceito em: 01/12/2013

parenti@gold.com.br

RESUMO

As infecções primárias da corrente sanguínea (IPCS) são causa importante de morbidade e mortalidade em países em desenvolvimento, resultado da gravidade da doença e de tratamentos empíricos inadequados.

O objetivo principal deste estudo piloto foi analisar retrospectivamente a adequação da prescrição de antimicrobianos para o tratamento da IPCS confirmada laboratorialmente em duas unidades de terapia intensiva (UTI) de um hospital universitário de grande porte, de acordo com o perfil de sensibilidade dos agentes isolados.

Durante o período estudado (01/01/2011 a 31/08/2012), um total de 47 pacientes apresentaram IPCS, com isolamento de 57 patógenos em hemocultura. Vinte e dois (47%) eram do sexo feminino e 25 (53%) do sexo masculino, com média de idade de 58 anos (variando de 23 a 84). Quanto ao tipo de paciente, 19 (40%) foram acometidos de patologias clínicas e 28 (60%) submetidos a procedimentos cirúrgicos. A média de tempo para início do tratamento empírico foi de 38 horas, sem diferença estatisticamente significativa quanto ao tipo de paciente. O tratamento empírico foi considerado

adequado em 58% dos casos, inadequado em 23% e não houve início de tratamento antes do resultado de cultura em 19%, sem diferença estatisticamente significativa entre tipos de paciente. Dos 57 patógenos isolados de hemoculturas, 42 (74%) eram Gram negativo e 15 (26%) Gram positivo, sendo os mais prevalentes *Acinetobacter baumannii* (n=18; 31,6%), *Klebsiella pneumoniae* (n=5; 8,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=5; 8,8%), *Serratia marcescens* (n=5; 8,8%) e *estafilococos coagulase* negativo (n=5; 8,8%). *Staphylococcus aureus* foi isolado apenas em 7% das amostras, considerando os critérios institucionais. Quanto à multirresistência, o percentual geral foi de 53% (30/57), e *Acinetobacter baumannii* (78% - 14/18), *Pseudomonas aeruginosa* (60% - 3/5) e *S. aureus* (100%, 4/4) apresentaram o pior perfil de sensibilidade.

Estudo prospectivo com tamanho de amostra significativo deverá ser realizado para confirmar estes dados preliminares. Os resultados finais poderão ser utilizados para nortear a revisão dos protocolos de tratamento e a intensificação das medidas preventivas.

Palavras-chave: Infecção da corrente sanguínea, tratamento empírico, multirresistência, perfil de sensibilidade, adequação do tratamento.

ABSTRACT

The primary bloodstream infections (BSI) are important causes of morbidity and mortality in developing countries, due to severity of the disease and inadequate empirical therapeutical regimens.

The main objective of this pilot study was to retrospectively assess appropriateness of prescribing antibiotics for treating laboratory-confirmed BSI in two intensive care units (ICU) located in a large university hospital, according to susceptibility profile of the isolated agents.

During the study period (January 1st, 2011 to August 31st, 2012) a total of 47 patients had laboratory-confirmed BSI, and 57 pathogens were isolated in blood cultures. Twenty-two patients (47%) were female and 25 male (53%), mean age of 58 years (range 23-84). Regarding types of patients, 19 (40%) suffered from clinical conditions and 28 (60%) underwent surgical procedures. The mean time to initiate empirical treatment was 38 hours, with no statistically significant difference in patient type. Empirical treatment was con-

sidered adequate in 58% of cases, inappropriate in 23%, and was not started before culture results in 19%, with no statistically significant difference between patient types. Of the 57 pathogens isolated from blood cultures, 42 (74%) were Gram-negative and 15 (26%) Gram-positive, and the most prevalent agent was *Acinetobacter baumannii* (n=18; 31.6%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (n=5; 8.8%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=5; 8.8%), *Serratia marcescens* (n=5; 8.8%) and coagulase-negative staphylococci (n=5; 8.8%). *Staphylococcus aureus* was isolated in only 7% of the samples. As for multidrug resistance, the overall percentage was 53% (30/57), and *Acinetobacter baumannii* (78% - 14/18), *Pseudomonas aeruginosa* (60% - 3/5) and *S. aureus* (100%, 4/4) presented the lowest sensitivity profile.

Thus, a larger prospective study is suggested to confirm these preliminary data. The final results may be used to guide the revision of treatment protocols and intensification of preventive measures.

Keywords: Bloodstream infection, empirical therapy, multi-drug resistance, sensitivity profile, therapy appropriateness.

As infecções primárias da corrente sanguínea (IPCS) são causa importante de morbidade e mortalidade em países em desenvolvimento, resultado da gravidade da doença em si e também do crescente percentual de patógenos resistentes aos antimicrobianos usualmente prescritos (MACHARASHVILI et. al., 2009). Dentre as infecções causadas por microrganismos Gram positivo (principalmente *Staphylococcus coagulase* negativo e *S. aureus*), preocupam o percentual elevado de *S. aureus* resistente à metilicina (MRSA) e o surgimento de cepas resistentes a glicopeptídeos (SIEVERT et. al., 2002). Dentre os agentes com coloração de Gram negativa, taxas crescentes de resistência aos carbapenêmicos e surgimento de cepas resistentes a polimixina B desafiam os médicos na difícil tarefa de tratar pacientes infectados por tais patógenos (CLÍMACO, 2011).

O tratamento precoce e adequado das IPCS é essencial para a redução da letalidade nesses pacientes, sendo recomendado o início do tratamento empírico o mais rapidamente possível, utilizando esquema de antimicrobianos capaz de atuar contra os patógenos mais prevalentes na instituição e considerando o perfil de sensibilidade dos mesmos (KALLEL et. al., 2010). Por outro lado, o uso indiscriminado de antimicrobianos, sem respaldo de protocolos clínicos e negligenciando a necessidade de descalonamento após o resultado do antibiograma, pode induzir o surgimento de cepas multirresistentes (JACOBY, 2008).

O objetivo principal deste estudo piloto foi analisar a adequação da prescrição de antimicrobianos para o tratamento da IPCS confirmada laboratorialmente em duas unidades de terapia intensiva (UTI) de um hospital universitário de grande porte, de acordo com o perfil de sensibilidade dos agentes isolados.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo, incluindo todos os pacientes das referidas unidades que apresentaram IPCS confirmada laboratorialmente (segundo critérios vigentes em 2011 do *National Healthcare Safety Network - NHSN*) no período de 01/01/2011 a 31/08/2012. Os dados foram extraídos do banco de dados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e por busca em prontuário médico, objetivando a complementação das informações. O tratamento foi considerado adequado quando o antibiograma demonstrava que o microrganismo isolado era sensível a pelo menos um antimicrobiano prescrito. Nos casos em que foram isolados mais que um patógeno, o tratamento foi considerado adequado quando todos os agentes isolados eram sensíveis a pelo menos um antimicrobiano prescrito.

Os dados foram analisados no *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 15.0. Quanto ao tratamento estatístico, a análise descritiva foi realizada utilizando frequência e percentagem para as variáveis categóricas e média para as variáveis contínuas. O teste “t” foi aplicado, após constatação da normalidade dos dados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, para comparação das médias de tempo de permanência e de tempo para início do tratamento entre os grupos clínico x cirúrgico e comparação das médias do tempo para início do tratamento de acordo com desfecho óbito. O teste Fisher (2-tailed p) foi aplicado para comparação da adequação do tratamento e da frequência de óbito entre os grupos clínico x cirúrgico e para comparação da frequência de óbito por adequação do tratamento.

Sobre os aspectos éticos, considera-se que a CCIH, no exercício de suas atribuições definidas pela Portaria n. 2616, de 12 de maio de 1998, tem como responsabilidade e competência a avaliação regular da atividade de prescrição de antimicrobianos.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2011 a agosto de 2012, 47 pacientes de duas UTIs apresentaram IPCS confirmada laboratorialmente, com isolamento de 57 patógenos em hemocultura. Dois pacientes

apresentaram isolamento de três patógenos nas hemoculturas; seis tiveram dois patógenos e 39 com uma espécie identificada. Vinte e dois (47%) pacientes eram do sexo feminino e 25 (53%) do sexo masculino, com média de idade de 58 anos (variando de 23 a 84). Quanto à indicação de internação dos pacientes, 19 (40%) foram acometidos de patologias clínicas e 28 (60%) submetidos a procedimentos cirúrgicos. Quanto ao tempo de permanência na unidade de terapia intensiva até o diagnóstico de LCBI, a média geral foi de 15 dias (com variação de 2 a 116 dias), com médias específicas de 14 dias entre pacientes clínicos e 15 dias entre os cirúrgicos ($p=0,70$).

Informações sobre o tempo para início do tratamento empírico estavam disponíveis para 18 pacientes, porque o acesso ao prontuário médico foi possível apenas em 21 casos, sendo que em três das análises de prontuário essa informação não estava disponível. A média geral foi de 38 horas, variando de 1 a 105 horas (figura 1). No que se refere à indicação de internação do paciente, os clínicos e cirúrgicos apresentaram média de tempo para início do tratamento de 49 e 32 horas, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,33$).

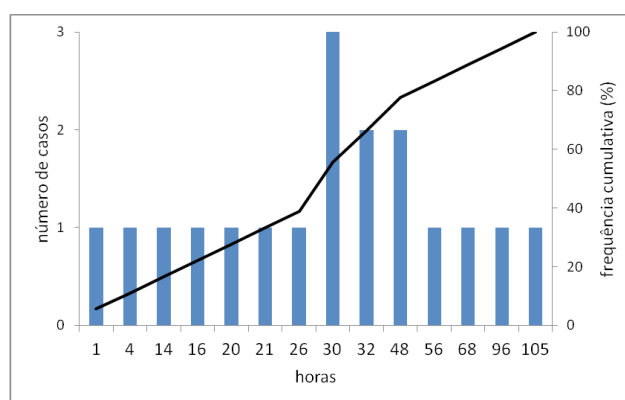


Figura 1 – Distribuição dos casos de IPCS confirmados laboratorialmente ocorridos em duas unidades de terapia intensiva de um hospital universitário no período de 01/01/11 a 31/08/12, de acordo com o tempo para início do tratamento empírico.

Cinquenta e sete patógenos foram isolados em hemoculturas, 42 (74%) Gram negativo e 15 (26%) Gram positivo (tabela 1). Das 18 cepas de *Acinetobacter baumannii* isoladas, 15 (83%) eram resistentes a cefepime, 14 (78%) a imipenem e meropenem e 15 (83%) a piperacilina/tazobactam; quatro foram testadas para tigeciclina, sendo uma resistente. No gênero *Enterobacter*, das seis cepas isoladas, três eram resistentes a cefepime e cinco a piperacilina/tazobactam. No gênero *Enterococcus*, foram isolados quatro cepas de *Enterococcus faecalis* (sendo uma delas resistente a vancomicina), além de uma cepa de *Enterococcus faecium* e uma de *Enterococcus gallinarum* (intrinsecamente resistente), sendo essas duas últimas resistentes a vancomicina. Das cinco cepas de *Klebsiella pneumoniae*, uma era resistente a imipenem, ertapenem, cefepime e piperacilina/tazobactam e apresentava perfil intermediário ao meropenem, sendo as outras quatro sensíveis aos antimicrobianos testados. Das cinco cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, três apresentavam perfil resistente ou intermediário a cefepime, imipenem e meropenem, e só uma apresentava resistência a piperacilina/tazobactam. Dentre as cinco cepas de *Serratia marcescens*, uma era resistente a cefepime e quatro a piperacilina/tazobactam. Das nove cepas do gênero *Staphylococcus*, quatro eram *S. aureus* (todas resistentes a oxacilina), duas *S. epidermidis* (sendo uma resistente a oxacilina), duas *S. haemolyticus* (todas resistentes a oxacilina) e uma *S. hominis* (resistente a oxacilina). Dentre essas, três foram testadas para vancomicina com resultado sensível.

Tabela 1 – Distribuição dos agentes etiológicos 01/01/2011 a 31/08/2012.

AGENTE ETIOLÓGICO	n	%
Bacilos Gram negativo	42	73,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	18	31,6
<i>Enterobacter spp.</i>	6	10,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	8,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	8,8
<i>Serratia marcescens</i>	5	8,8
<i>Escherichia coli</i>	1	1,8
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1,8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1,8
Cocos Gram Positivo	15	26,3
<i>Enterococcus spp.</i>	6	10,5
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	5	8,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	7,0
TOTAL	57	100,0

Quanto ao percentual geral de multirresistência, 30 (53%) dos 57 isolados eram multirresistentes. Quanto aos percentuais específicos, foi encontrado: *Acinetobacter baumannii* (78% - 14/18), *Enterobacter spp.* (50% - 3/6), *Enterococcus spp.* (50% - 3/6), *Klebsiella pneumoniae* (20% - 1/5), *Pseudomonas aeruginosa* (60% - 3/5), *Serratia marcescens* (20% - 1/5), *S. aureus* (100%, 4/4) e *estafilococos coagulase negativo* (0% - 0/5).

O tratamento empírico foi considerado adequado em 58% dos casos, inadequado em 23% e não houve início de tratamento antes do resultado de cultura em 19%. Para efeito de análise estatística, os grupos com tratamento inadequado e sem tratamento foram agrupados. Considerando adequação do tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos clínico e cirúrgico ($p = 0,37$).

Dos 18 pacientes para os quais foi possível obter essa informação em prontuário médico, três evoluíram para óbito nos primeiros 14 dias após o início dos sintomas. Não foi observada diferença na sobrevida quando comparados os grupos clínico e cirúrgico ($p=0,62$) e os grupos tratamento adequado, inadequado e sem tratamento ($p=0,31$). Da mesma forma, não houve diferença quando comparadas as médias de tempo para início de tratamento entre os grupos sobrevida e óbito ($p=0,75$).

DISCUSSÃO

Apesar do tamanho reduzido da amostra (47 pacientes e 57 isolados em hemoculturas) e do desenho metodológico limitado (estudo retrospectivo), os achados do presente estudo coincidem com os achados por MONTRAVERS et al. (2001). Nessa coorte de 1043 pacientes que receberam antimicrobianos por diversas causas durante internação em unidade de terapia intensiva, 21% dos esquemas terapêuticos foram iniciados após resultado da cultura, e a escolha foi julgada inapropriada em 22% dos pacientes. Os autores também demonstraram um percentual maior de adequação nos hospitais que possuíam protocolos de tratamento. Após análise multivariada, a ausência desses documentos foi considerada fator preditivo de mortalidade (OR = 1,64, CI95%: 1,01 a 2,69). O uso de protocolos de tratamento para o uso empírico de antimicrobianos é uma prática que encoraja o uso racional e resulta em redução da mortalidade por infecção da corrente sanguínea em UTI (MONTRAVERS et al., 2011). Recomendações devem diferir entre instituições, tendo em vista que a distribuição dos agentes etiológicos e o perfil de sensibilidade dos mesmos varia entre hospitais (LAWRENCE et al., 2005).

Em outro estudo prospectivo (ENOCH et al., 2010) que incluiu 203 episódios de bacteriemias por bactérias Gram-negativo, os resultados foram mais satisfatórios, sendo que o tratamento iniciado foi adequado em 80% dos casos e a orientação do protocolo de tratamento estaria correta em 95% deles. O grupo de pacientes que recebeu tratamento inadequado apresentou mortalidade mais elevada (OR=2,63; IC95%:1,09 a 6,34).

Este estudo também aponta para a necessidade de revisão periódica das prescrições empíricas para otimizar a qualidade da atenção prestada aos pacientes. Para a *Diseases Society of America* – IDSA, o termo “antimicrobial stewardship” se refere ao conjunto de intervenções coordenadas e planejadas para melhorar e mensurar o uso adequado de antimicrobianos, por meio da seleção do melhor esquema terapêutico, dose, duração do tratamento e via de administração. De acordo com essa organização, os principais objetivos desse gerenciamento seriam atingir os melhores desfechos relacionados ao uso de antimicrobianos, minimizar toxicidade e outros eventos adversos, reduzir o custo do tratamento das infecções, e limitar a seleção de cepas resistentes aos antimicrobianos.

Nossos dados demonstraram tempo médio para início do tratamento empírico de 38 horas após o início dos sintomas. Essa informação foi obtida para 18 pacientes após a busca em prontuário médico e foi calculada observando as anotações médicas e de enfermagem sobre o horário exato do início dos sintomas considerados como critério para IPCS (febre, tremores, oligúria ou hipotensão) e checagem da enfermagem do primeiro horário de administração do(s) antibiótico(s) prescrito(s). KUMAR et al. (2006) encontraram uma média de seis horas para o início do tratamento após o surgimento da hipotensão em um grupo de 2.731 adultos com choque séptico. Nesse estudo, a prescrição do esquema terapêutico na primeira hora de hipotensão foi associada a sobrevida de 79,9%; e cada hora de atraso no tratamento, dentro das primeiras seis horas de hipotensão, foi associada a uma redução de 7,6% na sobrevida.

Quanto ao percentual de amostras resistentes, as 18 cepas de *Acinetobacter baumannii* apresentam perfil semelhante ao do Estudo SENTRY (percentual de resistência observado x SENTRY = cefepime: 83%x77%; meropenem: 78%x66%; imipenem: 78%x68%; piperacilina-tazobactam: 83%x86%). Outros agentes Gram negativo foram isolados em menor frequência dificultando comparações. Quanto aos isolados Gram positivo, das nove cepas do gênero *Staphylococcus*, apenas uma (11%) foi sensível a oxacilina, sendo todas as quatro cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes. Outro estudo (NAVES et al., 2012) realizado em hospital universitário brasileiro demonstrou percentual de 56,8% de MRSA.

O presente estudo piloto permite confirmar a pertinência e necessidade de um estudo prospectivo com tamanho de amostra significativo para confirmar esses achados preliminares. Presume-se que um percentual considerável de tratamentos empíricos de IPCS esteja sendo realizado de forma inadequada, seja pela falta de cobertura dos principais patógenos responsáveis por essas infecções, seja pelo início tardio da medicação. Esses resultados podem ser utilizados na revisão de protocolos de tratamento, bem como para incentivar a intensificação das medidas preventivas e educação continuada dos profissionais de saúde sobre uso racional de antimicrobianos e controle das infecções hospitalares.

REFERÊNCIAS

1. Macharashvili N, Kourbatova E, Butsashvili M, Tsertsvadze T, McNutt LA, Leonard MK. Etiology of Neonatal Blood Stream Infections in Tbilisi, Republic of Georgia. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(4): 499–505.
2. Sievert DM, Boulton ML, Stoltman G et al. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly*

- Rep. 2002; 51: 565-567.
3. Clímaco EC. *Análise molecular de mecanismos determinantes de resistência a antibióticos em Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter spp.* Ribeirão Preto, 2011. 76 p.
4. Kallel H, Damak H, Mahjoubi F, Bahloul M, Ksibi H, Chelly H, Rekik N, Hammami A, Bouaziz M. Microbiological Characteristics of Catheter-related Bacteremia in a Tunisian Intensive Care Unit. *La tunisie Medicale* - 2010; 88:876 – 879.
5. Jacoby TS. *Associação entre consumo de antimicrobianos e multirresistência bacteriana em centro de terapia intensiva de hospital universitário brasileiro, 2004-2006.* Porto Alegre, 2008. 108 f.
6. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Bedos JP, Lepape A, CIAR (Club d'infectiologie en Anesthésie-Réanimation) Study Group Montravers et al. Strategies of initiation and streamlining of antibiotic therapy in 41 French intensive care units. *Critical Care* 2011; 15:R17.
7. Lawrence SL, Roth V, Slinger R, Tøye B, Gaboury I, Lemyre B. Cloxacillin versus vancomycin for presumed late-onset sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit and the impact upon outcome of coagulase negative staphylococcal bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2005; 5:49.
8. Enoch DA, Phillimore N, Mlangeni DA, Salihu HM, Sismey A, Aliyu SH, KARAS JA. Outcome for Gram-negative bacteraemia when following restrictive empirical antibiotic guidelines. *Q J Med* 2011; 104:411–419.
9. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589-96.
10. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2012; 73: 354–360.
11. Naves KSC, Trindade NV, Gontijo Filho PP. Infecção de corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: fatores de risco e evolução clínica em unidades não críticas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2012; 45(2):189-193.